

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-067171

(43)Date of publication of application : 22.03.1991

(51)Int.Cl.

G01N 33/50
G01N 33/543
G01N 33/72

(21)Application number : 02-117004

(71)Applicant : BIOTRACK INC

(22)Date of filing : 08.05.1990

(72)Inventor : JIMMY D ALLEN
GIBBONS IAN
IAN HARDING
BARI E LEVINSON
MICHAEL M GORIN

(30)Priority

Priority number : 89 348519

Priority date : 08.05.1989

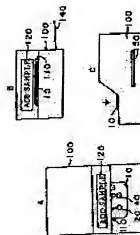
Priority country : US

(54) MULTIPLE ANALYZER

(57)Abstract:

PURPOSE: To make it possible to simultaneously report all analyzed results within 10 minutes after the analysis is started, by simultaneously conducting all analysis regarding one medical evaluation by using an analyzing carriage having a plurality of capillary tube tracks.

CONSTITUTION: In a monitor 100, an electric controller and a circuit having a detector, verifier and a display 120 coupled to the controller are provided. In an analyzing cartridge 10 inserted into a slot 110 of the monitor 100, for example, two sample applying sites 20, 40 are provided. The site 20 conducts ALT measurement via a capillary tube track, and the site 40 conducts the analysis of antibody for hemoglobin and hepatitis via two capillary tracks. While the cartridge 10 is disposed in the monitor 100, all the analyses are conducted. The results are detected, verified, then provided in the form of electric information, and processed. Then, it is printed on an analysis result card 140. Thus, all the analysis results can be reported as permanent record to a user within about 10min from the start of the analysis.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

Partial Translation of Reference

Japanese Patent Public Disclosure No. 67171/1991

<page 12, from upper-right column to lower-left column>

In the blood screening system, HBcAg is detected by a latex particle aggregation test. Latex particles of a small size (0.7 micron) coated with the core antigen will aggregate in the presence of HBcAg. This aggregation is detected by a laser optic system which measures a particle size distribution.

In the blood screening cartridge, the blood lysate from the porous disc is divided; one for the hemoglobin assay and one for the HbcAb test. The blood lysate in the HBcAg track flows on a dried film of a reagent, which contains antigen-coated latex. Latex particles are resuspended in the flowing blood lysate. As the latex particles impinge while flowing down in the track, the antibody present on the latex causes aggregation. In the absence of the antibody, the particles remain dispersed. The reaction mixture (blood lysate and latex) is directed to pass through the laser beam. The wavelength of the laser light is almost the same as the size of the latex particles. The light is scattered from the particles and blocked by a large aggregate of the particles.

⑫ 公開特許公報(A) 平3-67171

⑬ Int. Cl.³

G 01 N 33/50
33/543

識別記号

T
F
P

庁内整理番号

7055-2G
7906-2G
7906-2G*

⑭ 公開 平成3年(1991)3月22日

審査請求 未請求 請求項の数 10 (全19頁)

⑮ 発明の名称 多分析装置

⑯ 特 願 平2-117004

⑰ 出 願 平2(1990)5月8日

優先権主張 ⑱ 1989年5月8日 ⑲ 米国(US) ⑳ 348519

⑳ 発 明 者 ジミーディー、アレン アメリカ合衆国、カリフォルニア 94022, ロス アルト
ス, ロゼモント アベニュー 1070
㉑ 発 明 者 イアン ギボンズ アメリカ合衆国、カリフォルニア 94028, ボルトーラ
バリー, ラ メサ ドライブ 831
㉒ 発 明 者 イアン ハーディング アメリカ合衆国、カリフォルニア 94403, サン マテ
オ, バールバンク 147
㉓ 出 願 人 バイオトラック, イン アメリカ合衆国、カリフォルニア 94043, マウンテン
コーポレイティド ビュー, ハフ アベニュー 1058
㉔ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名
最終頁に続く

明細書の浄書(内容に変更なし)
明 細 書

1. 発明の名称

多分析装置

2. 特許請求の範囲

1. 分析カートリッジ及び分析器を有する臨床
分析装置であって、

(1) 該分析カートリッジが、液体サンプルの
別々の部分を保持するためのサンプル収容手段を
少なくとも2個有し、該サンプル収容手段の各々
がサンプルが入るための入口手段並びに該サン
プルの移動及び保持のための毛細管手段を有し、こ
こで (a) 前記サンプル収容手段の少なくとも1
個が分析中に前記サンプルと反応するための試薬
手段を含み、ここで (i) 該試薬手段の少なくと
も1個は該サンプル収容手段の1つのみに存在し、
(ii) すべての分析が1つの医学的評価に関連し
ており、(iii) 該分析の各々が結果を得るために
150μ以下のサンプルを必要とし、そして (iv)
該分析のために必要なすべての反応が、前記サン
プル収容手段中の前記試薬手段と前記サンプルと

の相互作用の結果としてこのカートリッジ中で起
こり、そして (b) このカートリッジは1×6×
8 cmより大きくない寸法を有するハウジングから
形成されており、そして

(2) 前記分析器が、(a) 該分析器中に前記
分析カートリッジを保持するための手段、(b)
該カートリッジが該分析器中に保持されている間
に前記分析の結果を検出しそしてその結果を電気
的情報の形で提供する検出手段であってその少な
くとも2個が異なる原理で作動するもの、(c) 該
分析器の使用人にα-数メッセージを提供するた
めのメッセージ手段；及び (d) 前記検出手段に
より提供される電気的情報を処理しそして該情報
を前記メッセージ手段に中継するための制御手段
を有しており、少なくとも1個の検出系により提
供される情報が使用者に量的結果を提供するた
めに十分であり、この分析器は15×20×25 cmより大
きくなく、そしてこの分析器が前記分析の開始の
後約10分間以内に該分析の結果を報告する；
ことを特徴とする分析装置。

2. 前記分析器がさらに、前記カートリッジが該分析器中に保持されている間に該カートリッジ中での前記分析の各々の少なくとも1つの段階の適切な作動を検証しそして該分析の作動に関する情報を電気的情報の形で前記制御手段に提供するための検証手段を有する、請求項1に記載の装置。

3. 前記分析器がさらに制御シグナル検出手段を有し、そして前記装置がさらに分析カートリッジを使用する分析に先立って前記分析器に挿入し得る制御カートリッジ手段を有し、ここで該制御カートリッジが、分析の間に前記検出手段により提供される情報の処理において使用するための前記制御手段に情報を提供する前記制御シグナル検出手段により検出されるシグナルを提供する、請求項1に記載の装置。

4. 前記分析カートリッジが、該分析カートリッジを前記制御カートリッジに関連付ける前記分析器により検出されるシグナルを有する、請求項3に記載の装置。

5. 前記サンプル入口手段が、

8. 前記メッセージ手段が前記メッセージを提供することができる液晶ディスプレイを有する、請求項1に記載の装置。

9. 前記検証手段が光源、及び前記カートリッジ中の所定の位置での前記サンプルの存在を検出するための前記分析器中に位置する検出器を含んで成る、請求項2に記載の装置。

10. 前記検証手段が前記検出手段を含んで成る、請求項2に記載の装置。

3. 発明の詳細な説明 (産業上の利用分野)

この発明は分析装置に関し、特に、単一のサンプルから複数の分析結果を同時に提供する、臨床環境において使用される装置に関する。

(従来の技術及び発明が解決しようとする課題)

患者の管理に関連する分析対象の測定、例えば疾患状態の診断、並びに患者の養生に関連する材料及び療法の監視、例えば志願者から採取される血液提供は、伝統的に、大形の単一分析器及び静

(a) 体積1000 μ lまでの測定されていない量の液体サンプルを受理するためのサンプル受理手段、及び

(b)(i) 前記サンプルを少なくとも2つの部分に分けるためのサンプル分割手段、又は

(ii) 測定されていない量の第二液体サンプルを受理するための第二サンプル受理手段、

を有し、これによって別々のサンプル部分を提供する、請求項1に記載の装置。

6. 前記分析カートリッジ中でのすべてのサンプルの移動が毛細管力により駆動されそして制御される、請求項1に記載の装置。

7. 前記検出手段が、透過分光光度系、反射分光光度系、運動検出系、粒子サイズ検出系、発光検出系、電気化学的検出系、

及び温度検出系、電位検出系、並びに電流検出系から成る群から選択された第一検出系及び第二検出系を含んで成る、請求項1に記載の装置。

脈の穿刺により採取された血液のごとき比較的大量のサンプルを用いる技法及び装置を用いて行われてきた。例えば、血液サンプルを採取するために米国の病院で最も一般的に用いられている系は、1つの分析器のためのサンプルを集めるように設計された個々の真空試験管を用いる。サンプル体積は典型的には0.5ml〜約1.0mlである。これらのサンプルが使用される分析器のほとんどは比較的大形であり、一般に数フィートの長さ、高さ及び幅を有する。ほとんどの場合、分析器は単一タイプの分析のために設計されている。幾つかの場合には1つのサンプルに対して数回の分析が行われるが、装置は複雑であり、そしてしばしばおおよそ乳サイズの機器を必要とする。病院において一般に使用されている機器の例にはBeckman Astra(商標)、Abbot TDX(商標)、及び DuPont ACA(商標)が含まれる。

上記の血液吸引系及び分析装置は、かなりの実験室空間を必要とするのに加えて、訓練された技術者を必要とする。従って、サンプル分析は伝統

的に、分析のために、離れた所にある一又は複数の実験室にサンプルを輸送するか、又は幾人から訓練された技能者により操作される比較的大きな実験室を有する地域の場所(例えば、病院実験室での分析にサンプルをかけることにより行われてきた。

利用可能な伝統的方法では満足できない関連臨床情報の幾つかの項目を得ることが必要な状況が存在する。これらの状況の幾つかにおいては、すぐに入手可能な結果(例えば、他方で患者又は血液提供者はおおむね入手可能である)が非常に価値があるが現在入手可能でない。例には血液の提供、日常的健康診断、糖尿病の監視、緊急輸血、及び性的に伝染する疾患の診断が含まれる。従って、離れた場所での分析を必要とする伝統的な技法は任意的健康診断のためには満足できない。

サンプルが得られた場所で使用することができる簡単な多数試験分析系により助けられる多くの状況が存在する。1つの例は、血液を提供しようとする者のスクリーニングである。現在、粗ヘモ

グロビン試験が可能性ある提供者から得られる1滴の血液を用いてその場で行われる。他の分析はその後、提供された血液から採取されたサンプルについて行われ、そのため結果は提供者がその場を立ち去った後にのみ得られる。現在、約5~10%の提供された血液は、供血が行われた後に血液のサンプルについて行われた分析の結果として廃棄されなければならない。これらの分析が少量の血液についてすぐに行うことができれば、血液提供におけるかなりの経済性が得られるであろう。従って、不注意で廃棄されなかった感染した集められた血液から生ずるかも知れない健康災害が除去されるであろう。

ディスポーザブルなカートリッジ及び机上分析装置を用いて小体積のサンプル中の分析対象を測定するための多数の患者側の装置が存在する。米国特許No.4,756,884は、分析対象の存在について、又は血液サンプルの凝固速度のごときサンプルの性質についてサンプルを分析するための毛細管通路を用いる方法及び装置を記載している。単一の

ディスポーザブルなカートリッジ中で複数の分析を行うことができる分析カートリッジがこの特許中に記載されている。それにも拘らず、単一のディスポーザブルなカートリッジ中で今まで分析されていない分析対象の多数の群(本明細書中で分析対象セットと称する)が存在する。なぜなら、これらの分析対象について使用される分析反応を抽出するために現在異なる技法が用いられるからである。従って、小さなポータブルモニター中で分析され得る小さなディスポーザブルなカートリッジ中で多数分析を行うための改良されたシステムの必要性がなお存在する。

(課題を解決するための手段)

従って、本発明は、好ましくは2滴(約50 μ l)以下の体積が測定されていない少量のサンプルについて複数の分析を行うことができるディスポーザブルな分析カートリッジ及びポータブル分析器を有する分析システムを提供することを目的とする。

本発明のこれらの及び他の目的は、分析カート

リッジ及び分析器を有する臨床分析装置又はシステムであって、

(1) 該分析カートリッジが、液体サンプルの別々の部分を保持するためのサンプル収容手段を少なくとも2個有し、該サンプル収容手段の各々がサンプルが入るための入口手段並びに該サンプルの移動及び保持のための毛細管手段を有し、ここで(a)前記サンプル収容手段の少なくとも1個が分析中に前記サンプルと反応するための試薬手段を含み、ここで(i)該試薬手段の少なくとも1個は該サンプル収容手段の1つのみに存在し、(ii)すべての分析が1つの医学的評価に関連しており、(iii)該分析の各々が結果を得るために150 μ l以下のサンプルを必要とし、そして(iv)該分析のために必要なすべての反応が、前記サンプル収容手段中の前記試薬手段と前記サンプルとの相互作用の結果としてこのカートリッジ中で起こり、そして(b)このカートリッジは1 \times 6 \times 8cmより大きくない寸法を有するハウジングから形成されており、そして

(2) 前記分析器が、(a) 該分析器中に前記分析カートリッジを保持するための手段、(b) 該カートリッジが該分析器中に保持されている間に前記分析の結果を検出しそしてその結果を電気的情報の形で提供する検出手段であってその少なくとも2個が異なる原理で作動するもの、(c) 該分析器の使用者に一連のメッセージを提供するためのメッセージ手段；及び(4) 前記検出手段により提供される電気的情報を処理しそして該情報を前記メッセージ手段に中継するための制御手段を有しており、少なくとも1個の検出系により提供される情報が使用者に量的結果を提供するために十分であり、この分析器は15×20×25cmより大きくなく、そしてこの分析器が前記分析の開始の後約10分間以内に該分析の結果を報告する；ことを特徴とする分析装置を提供することにより達成される。

(具体的説明)

次に、図面に言及しながら、本発明を具体的に

時には異なる実験室に存在する異なる装置において行われる異なる方法によって測定されていた一つの対象(患者)に関する一セットの複数の結果をしばし必要とする。本発明の装置は、単一のディスプレイサブルカートリッジ及びポータブル分析器を用いて多数の異なるタイプの試験についての客観的な結果及び迅速なエラーメッセージを使用者に与える単一の系に統合された多数の特徴を提供する。本発明の装置において使用される多くの個々の要素は本発明者らの属する研究室において開発されたが、下記の下記の特定の装置中に組み合わされていなかった。本装置のすでに知られているこれらの要素を、当業者が本発明を実施できるように十分に記載する。しかしながら、追加の背景情報及び多くの詳細な事項は、本発明の装置のこれらの個々の観点を最初に記載した特許及び特許出願明細書に記載されており、これらを引用により本明細書に組み入れる。

本発明の装置は一回使用のディスプレイサブル分析カートリッジを有し、これは典型的には、種々

説明する。

本発明の多数測定系は、対象者が居る内に、好ましくは5分間以内に、体積が測定されていない少量の、典型的には2滴以下(約50 μ l)以下のサンプルを用いて、幾つかの(2個以上、通常3個の)客観的な診断測定結果提供することが意図される。この系は訓練されたオペレーターを必要とせず、そして誤った結果を得る可能性は最小である。この系は特に、毛細血管血サンプル、例えば表面毛細血管穿刺により得られた毛細血管血(「フィンガースティック」)又は耳たぶから得られた血液)のために有用である。この系の特別な特徴は、異なる検出手法を用いて同時に行われる複数の異なるタイプの測定(単に同じタイプの複数の測定ではない)をもたらすことである。

本発明の開発の前には、医者及び他の健康管理の専門家、例えば血液検査スタッフによりこのような発明が長年にわたり必要とされていたにもかかわらず、商業的にも、又は実験的用途においても使用できなかった。健康管理の専門家は、従来は

のチャンネル及びチャンバーを含む2個以上のプラスチック片(通常、射出成形により作られる)を一緒に溶接することにより作られ、サンプルの動きは典型的には毛細管力によって提供される。このカートリッジは、サンプルを保持することができる少なくとも2個の空腔又は他のチャンバー、通常は、分析において使用される試薬をも含む毛細管「トラック」、すなわち2以上の異なる技法による分析を提供する2以上のサンプル収容器を含む。毛細管トラックは、存在する場合は、該トラックにサンプルが入るための入口、サンプルの流れと収容を提供する毛細管セクション、及び毛細管流が行われることができるように捕捉された空気が放出されるための排気口を有する。ある場合には複数の毛細管トラックは共通のサンプル入口を用い、他の場合には別々の入口を有する完全に別々のトラックが存在する。

毛細管セクションは一般に、異なる機能、例えばサンプル流、試薬の溶解、結果の分析、適切な作動の検証、又は捕捉された空気泡の脱気を提供す

る幾つかのサブセクションに分割されている。これらのセクションの幾何学構造はそのセクションの目的により異なる。例えば、試薬の溶解は通常、試薬がその上で分散することができそしてサンプルとの接触の際にそこから試薬が迅速に再懸濁し又は溶解する大きな表面を提供する広い毛細管チューブ中で行われる。サンプル液は通常細い毛細管チャンネルにより隔断される。分析サブセクション及び検証サブセクションは、使用される検出系と共働するようにされた幾何学形状、例えば目的する結果に依存して光が分散され、集中され又は影響を受けないままであるように毛細管トラックの壁を通過する光と共働する平らな表面又は曲った表面を有する。毛細管流装置の追加の記載については米国特許No.4,756,884、並びに1987年2月17日に出願された米国出願No.016,506及び1989年4月20日された米国出願（代理人ドケットNo.B107-18/27637）を参照のこと。

血液を毛細管トラック中で、又は毛細管トラックにサンプルが入る前に入口において変性して特

定の分析に適合するより良いサンプルを提供することができる。例えば、血液を濾過して血漿を提供し、又は血液を溶解して均一な溶解した媒体を提供することができる。毛細管トラック中での赤血球の濾過は米国特許No.4,753,776に記載されている。赤血球を溶解する薬剤を含有する溶解ディスクを過すことによりサンプルを溶解することができる（後に詳細に検討する）。次に、個々の測定のために溶解物を1又は複数の毛細管トラックに分配することができる。

本発明の測定装置はまた、検出系を用いて2以上のそして通常は3以上の測定を同時に読み取ることができる「モニター」（分析器）を有し、そしてさらに該モニター中の種々の位置に系のなんらかの失敗を検出する検証系（これは複数の検出系又は個々の検出系であることができる）を含む。単一の分析を行うためのモニターは米国特許No.4,756,884、並びに1987年2月17日に出願された米国特許出願No.016,506及び1989年4月20日に出願された米国特許出願（代理人ドケットNo.B107-

23/27706）に記載されている。さらに、毛細管トラック中での粒子の凝集を検出するモニターにおいて使用することができる検出系については米国特許No.4,829,011を参照のこと。

特に、本発明は、特に血液サンプル中の複数の分析対象の測定のための分析装置を提供し、ここでこの装置は、患者もしくは他の対象又は患者/対象から採取された血液（例えば、取り出された血液のサンプル又はユニット）を管理するために即座の決定を行うことが望ましい状況に関連する2以上の客観的な結果のセットを提供する。ここで、客観的とは使用者の測定又は解釈が必要でないことを意味する。分析対象は2以上の異なる分析技法により分析され、装置は、血液サンプルを受理しそして該サンプルをカートリッジ中に存在する複数の試薬の間で分配する単一のディスプレイボードカートリッジを用いる。このディスプレイボードカートリッジは通常、患者又は他の対象から毛細血管穿刺により集められた全血の1又は2滴に対して機能する。この装置はポータブルモニター

を使用し、このモニターは内部バッテリーによって動力を得ることができ、そして使用者に指示、迅速なメッセージ、エラーメッセージ、及び数分間以内にディスプレイ上に読み取ることができる結果を提供し、この装置は分析時の使用者のインプットが必要ないように事前調整されている。

モニターは測定作動が適切に行われたことを検証するための検出器の系（及び関連する光源又は他のインプット）を含み、この結果不適当な作動か起こればモニターにより表示されるメッセージ（プロンプト）により、必要であれば分析を反復することができる。検証系は結果を得るための検出系とは別であることができ、又は同じ系の部分であることができる。例えば、発色の時間経過を発色の正常な濃度と比較することによる試薬パッド（後でさらに詳細に記載する）からの反射の読みを用いるアラニウムイソトランスフェラーゼ分析の正しい作動の検証を行うことができる。正常な発色を示すデーターをコンピューターメモリーに格納し、そして個々の分析を行う過程の特定の

時点での発色を測定する同じコンピュータによる実際の結果と比較することができる。別々の検証系の例は、十分なサンプルがカートリッジに適用されたか否かを示すものとして、カートリッジ中の特定の位置にサンプルが達したか否かを決定するためにモニター中の特定の位置に存在する検出器及び光源である。分析器中に挿入され(そしてそれ故に使用者が見ることができない)カートリッジ中で分析が正しく行われたか否かを決定するために使用することができる多数の検証系については、1989年4月13日に出版された米国特許出願(代理人ドケットNo.810T-21/27684)を参照のこと。

単一タイプの1又は複数の分析対象のために使用し得る他のモニター系及び多数のタイプのディスプレイサブルカートリッジが米国特許No.4,756,884に記載されている。他の装置及び技法が1987年8月27日に出版された米国特許出願No.090,026;1987年11月5日に出版された米国特許出願No.117,791;1989年8月20日に出版された米国特許出願(代理

人ドケット810T-21/27684);及び1986年12月3日に出版された米国特許出願No.937,307に記載されている。

本発明は特に、次の群から選択される分析対象のセットを分解するために有用である。

a) アラニアミノトランスフェラーゼ、肝炎ウイルスコアに対する抗体;

b) ヘモグロビン、アラニアミノトランスフェラーゼ、ヒト肝炎ウイルスコア抗原に対する抗体;

c) 全ヘモグロビン、アラニアミノトランスフェラーゼ、ヒト肝炎ウイルスに対する抗体;

d) アラニアミノトランスフェラーゼ、肝炎ウイルスBに対する抗体、非-A、非-Bヒト肝炎ウイルスに対する抗体;

e) 上記a)~d) + ヒトサイトメガロウイルスに対する抗体;

f) 上記a)~d) + ヒト免疫不全ウイルスに対する抗体;

g) 上記a)~d) + 肝炎Bウイルス表面抗原;

h) ヘモグロビン、コレステロール、グルコース;

i) コレステロール、高密度リポ蛋白質コレステロール、低密度リポ蛋白質コレステロール;

j) トリグリセリド、コレステロール;

k) グルコース、%ヘモグロビンA1c;

l) グルコース、ヘモグロビン、ヘモグロビンA1c;

m) グルコース、フラクトサミン、%ヘモグロビンA1c;

n) ヘモグロビン、ヘマトクリット、グルコース;

o) 血液型、ヘモグロビン;

p) クラミジア・トラコマチス (*Chlamydia trachomatis*) 及びナイゼリア・ゴノルホエア (*Neisseria gonorrhoea*) の感染を示す抗原。

これらのセットの分析は特に次の状況において有用である。

a) 供血 (分析対象セットa)~g)] ;

b) 日常の健康診断 (分析対象g)~j)] ;

c) 糖尿病の監視 (分析対象k)~n)] ;

d) 緊急輸血 (分析対象セットe)] ;

e) 性的に伝染する疾患の診断 (分析対象セットp)] ;

これらのセットの分析は例示的なものであり、単一医学評価に関する他の多くのセットの分析が存在することが当業者に認識されるであろう。

本発明の装置による問題の解決及び本発明の装置の利点は特定の問題点に適用される本発明の技法の特定の例により一層容易に理解されるであろう。従って、本発明を適切な供血のための可能にある血液提供者のスクリーニングに関するものとして例示しよう。

血液収集機関の主たる懸念は、血液ユニットの収集の後約5%が潜在的汚染のために廃棄されなければならないことである。これらのユニットの特定及びその廃棄(法律により、それらは破壊され又は輸血できないなんらかの形に変えられなければならない)は困難でありそして高価である。

その上、感染性のユニットが廃棄されずして輸血用に使用される限定された危険性がある。

この問題を解決するため、本発明は、血液ユニットの採取の前に使用される「供血前スクリーニング系」として提供することができる。

供血の「延期」について2つの主な理由が存在する。

1) 提供者のヘモグロビンレベルが低過ぎ(貧血)、そしてそれ故に採血が提供者にとって危険である。

2) 提供者が、輸送により伝染され得る不治の感染性疾患に暴露されている。この様な感染には3つの主たるクラス、すなわちAIDS、肝炎B、及び「非A非B」(NANB)肝炎が存在する。既存の満足できる技法は、AIDSへの暴露についてスクリーニングするために用いられ、これは採取されたユニットのわずかな比率(約0.1%)の除去のみをもたらす。法律により、採取されたすべての血液ユニットが肝炎B「表面抗原」についてスクリーニングされなければならないが、しかしながら利

用できる最良の方法はすべての感染性ユニットを同定することはできない。現在、非A非B肝炎を含む血液を同定するための臨牀的に認識された方法は存在しない。しかしながら、「代用物(Surrogate)法」はほとんどのNANA症例を検出し、そしてさらに多くの肝炎B症例を検出する。現在使用されている代用物(Surrogate)試験法は次の通りである。

a) 肝炎Bウイルス「コア抗原」に対する抗体についての測定。ほとんどすべての肝炎B感染者はその感染に対する防御のため前記の抗体を生じさせ、そしてこの抗体は感染の活動期の後長年にわたりその血液中に存在する。さらに、肝炎Bに暴露された者は非A非B肝炎の感染の危険が高い。

b) アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)酵素についての測定。これは肝臓酵素であり、そしてなんらかの原因で肝臓のなんらかの炎症(肝炎)が存在する場合、ALTが血液中に漏出しそして「正常」より高いレベルで測定され得る。

上記の感染性疾患の1つである、ほとんどの輸血後病の状態を惹起するものは非A非B肝炎である。

上記の考慮、並びに経済的コスト並びに法的及び健康管理上の危険対血液の供血前スクリーニングのための試験の種々の考えられる組合せの評価に基いて、ヘモグロビン(HB)、肝炎コア抗体(HB_sAb)及びALTの組合せが最適な分析対象セットであることが決定された。

本発明の装置の使用場所は血液収集センターの「看護婦場所」又は採血の現場である。この場所は、供血者の病歴が聴取されそして(現在)極ヘモグロビン試験が行われている間に看護婦及び供血者が向う小机の上である。実際に2つの試験が行われるであろう。第一は破酸銅の溶液中で血液がいかに速く沈降するかの定量的観察である(これは主観的な解釈を伴う不潔で不便な試験である。)この試験が不明瞭な結果を与えた場合、「ヘマトクリット」(血液中の赤血球により占められる体積率)を測定する第二の定量的試験が行われる。

この結果はほとんどすべての対象者についてヘモグロビン濃度と直接比例し、そして同等な情報を与える。物理的状況は、有用な供血前スクリーニング装置は小形でポータブルであるべきことを指示している。

静脈穿刺により血液を採取するために、特に血液ユニットの吸引のために第二の穿刺が行われる場合に、供血者は気が通まない。(2つの方法が現在実施されている。フィンガースティック、及びガラス毛細管による耳たぶ穿刺である。)これは、採取することができるサンプルの量及び故に深刻な制限を与える。

この装置を操作するための時間に対する制限が存在する。看護婦の時間は非常に貴重であり、そして血液を収集することができる速度は採血前の活動において必要とされる時間により制限される。3分間の上限が、供血者の病歴及び他の必要な情報を聴取するために必要な時間に基いて確立された。

採血前スクリーニングの試験結果は従来技術と

少なくとも同じように有効で、正確でそして高精度であるべきである。これは、測定されたHB及びALT濃度が約5%以内で正確であり、そしてHB、Abの存在又は不存在が再現性よく、且つ従来法と同じ感度をもって決定されなければならないことを意味する。

本発明の概念は、使用者に親しみやすい方法で数分間以内に実験室品質の客観的結果をもたらす小さな1回使用の(ディスポーザブル)カートリッジ及び小さなバッテリーを動力源とする分析器(モニター)から成るフェイルセーフ系のものである。

供血スクリーニングのために使用される特定の概念は、正確さ、特異性及び精度についての臨床試験の結果を伴って、3種類の試験(HB, HB, Ab, ALT)を少なくとも行う単一カートリッジを用いる。結果は、可燃性あるオペレーターの誤り及び装置の不調を避ける幾つかのサブシステムによりフェイルセーフである。すなわち、与えられる結果は正しいか、あるいはなんらかの装置の不調又は

オペレーターの誤りが生じた場合には結果は与えられず、そしていかなる問題が生じたかが表示される。使用者のプロンプト、結果及びエラーメッセージが平らな容易に読み取れる形で小さなスクリーン上に表示されるので、この装置は使用者にとって親しみやすい。この装置は、人及び機械が読み取れる形で供血者情報シート上に印刷された「ハードコピー」を提供する。この装置は、3種類の試験のサンプルとして2滴(量は測定されていない)の血液を必要とする。本発明者らが見出したところによれば、一回のフィンガースティック又は耳のブリックがその目的のために十分な血液を提供する。この装置は、充電可能な内蔵のバッテリーの1回の充電の後に多数(約10回以上)の試験のために十分な測定を行わなければならない。

採血前スクリーニングの概念により負わされる拘束が幾つかの大きな技術的挑戦を生み出した。第一に、完了するのに長時間を必要とするHB, Ab及びALTについての既知の化学反応の多くを除去

することを可能にした。第二に、用いられる血液の滴数及びその結果としてのサンプル体積の限定(2滴<約50 μ l)が、一滴の血液により少なくとも2種類の試験が行われるようにした。第三に、その多くが小空間に便利に貯蔵することができる小カートリッジの必要性が「大きな」カートリッジの使用を排除した。第四に、他の幾つかの化学反応(例えば、ALTのためのNAD-リンク測定がプラスティックカートリッジ中で排除された。なぜなら、測定のために使用されるUV光は利用可能なプラスティックによりあまり透過されず、そしてUV光を提供するための動力の要求が過度であるかも知れないからである。

達成される解決方法は既存の技術の新規で且つ根本的な変更の開発を要求した。總となる戦略的決定要素は所望の時間枠内でのALTの測定を可能にする唯一つの化学反応が見出されたことである。すべての利用可能なALT化学反応は適切な血漿サンプルを得るために血液の濾過を必要とする。これら2つの考慮がALT測定のための

に1滴の血液の使用を示唆した。なぜなら、適当な濾過方法は、測定のために必要な最少体積の血漿を得るために少なくとも1滴を必要とするからである。少ない血液を使用しそして適当な血漿濾液を提供する分離法が存在するが、これらの方法は、単一のディスポーザブル装置中で3種類の測定を行うのに適当なプラスティックカートリッジ中で行うのは簡単ではない。更なる考慮は、選択された濾過方法が、血漿濾液がALT測定のために適当であるか否かを見るために血漿濾液をチェックすることを可能にすることである。2つの一般的状態(溶血及び脂肪血症)が誤った結果の原因となり得る。正しい結果が得られることを保証するためには溶血及び脂肪血症についてチェックするのが望ましい。HB測定及びHB, Ab測定は1滴の血液を用いて行われる。HB測定は、HBの有効な光学測定が行われ得るためにサンプルを透明にするために赤血球の溶解を必要とする。「従来の」迅速HB, Ab化学反応、すなわち抗原-抗体複合体の凝集は血漿又は血清サンプルのた

めに本発明者らの研究室において開発された。このHB、Ab試験を血液サンプルに適合させるために全血又は溶解した血液を用いる研究は手ごわい目標であると見られていた。なぜなら、(a)無傷の赤血球の存在はより小さいラテックス粒子の観察可能な凝集をマスクするであろうし、そして(b)形を有する要素(赤血球)を有しない未凝集の溶解した血液はラテックス凝集反応を基らせ、ラテックス凝集反応のためには不都合であるとして一般に考えられている非常に高い蛋白質濃度及び塩濃度を含有するため、ラテックス凝集反応をその中で行うためには非常に問題の多い媒体だからである。さらに、凝集反応がその中で起こる媒体を支配するであろう溶解した血液の蛋白質濃度はサンプルにより異なる。それにも拘らず、本発明者らは、HB測定及びHB、Ab測定の両方のために溶解した血液を使用することを戦略として決定した。

次の大きな決定は溶解剤の選択であった。赤血球を選択するためには幾つかの方法が存在する。選択は次の考慮により大きく限定される。(1)

溶解は完全で且つ迅速でなければならない；(2)溶解剤はラテックス凝集反応を有意に阻害してはならない；(3)溶解は、光を散乱しそしてラテックス粒子又はその凝集体を混乱させる赤血球断片を残してはならない。本発明者らが見出した唯一の生き残るクラスは洗剤であった。これらの材料はラテックス凝集反応に対して阻害効果を有することが知られている。このことは試薬として入手可能な抗原-ラテックスを用いるHB、Ab測定についても真であった。従って、本発明者らは2つの部分的に対立する性質(ラテックス凝集反応を阻害することなく赤血球を溶解する能力)を有する洗剤をスクリーニングしなければならなかった。本発明者らは、適当な洗剤の組合わせを見出した。従来の賢明さによれば、ラテックス凝集測定法においてサンプルとして洗剤で溶解した血液を使用することは根本的な過渡である。

最後に、適用される化学的戦略は、3種類の測定のために全く異なる3種類の測定技法を必要とした。すなわち、HBのための透過光法、ALSの

ための反射光法、及びHB、Abの存在下でのラテックス粒子の凝集のためのレーザー光波動(light fluctuation)分析である。単一のコンパクトな装置へのこれらの技法の導入は困難である。

上に検討した設計的拘束が採血前スクリーニングの問題を解決するための特定の装置の開発を導いた。この装置、並びにその2つの主たる要素、すなわち分析カートリッジ及びモニターを、このタイプの分析について具体的に記載する。

装置

2箇のサンプル適用部位及びロット-特異的バーコードを有する一回使用のディスポーザブルカートリッジ(およそバーストの大きさ)；カートリッジ挿入スロット、ディスプレイスクリーン、プリンター、バーコードリーダー及びデータポートを有するバッテリー駆動のモニター；補正カード(カートリッジの特定のロットについての補正情報をバーコードによりモニターに提供する)；電気試験カートリッジ；バッテリーのための充電系；持ち運びケース。この装置は2滴の血液から

3分間以内に3種類の結果を与える。

カートリッジ

内部チャンネル及びコンパートメントを有する射出成形プラスチックから作られており、幾つかは分析対象の測定のためのものでありそして幾つかはカートリッジ機能の検証のためのものであり；乾燥した試薬類及び他の機能的要素(多孔性ディスク、血液分離ユニット、試薬を含まれた紙)を有し；上面に「焼き付けた」ロット-特定情報(この情報は、試薬ロット番号及び使用期限についてモニターに指令し、その結果、モニターが調整されたい場合又はカートリッジの使用期間が経過している場合には使用者に情報が与えられ、そして適切な措置がとられるまで試験結果が与えられない)を有し；サンプルをどこに適用しそしてカートリッジをモニター中にいかにして挿入するかについての焼き付けられた見ることが出来る目印を有する。カートリッジは乾剤パックと共に1個ずつ小袋に詰められる。小袋は補正カードと共に、多数のカートリッジ(例えば25個)を収容

する箱に入れられる。補正カードは、モニターをカートリッジの特定のロットについて臨床値に補正するために使用されるモニターにより読み取られ得る（下記参照のこと）情報を含む。

モニター

充電可能なバッテリーを含む電気装置、電学系（いずれも測定値を読み取るため並びにカートリッジの機能及び使用者によりとられる措置をチェックするため；3つの光学系（透光、反射、及びレーザー光散乱）が使用される）、ヒーター、バーコードリーダー（2）、プリンター、ディスプレイスクリーン、主制御プログラム（バッテリーの充電のため）、インプットのためのデータポート、及びデジタル化された情報の出口。モニターはコンピューターハードウェア並びに種々の検出器及び装置中に存在する検証系により与えられる電気的データの操作及びアウトプットを制御するソフトウェアを含む。

モニターはカートリッジの挿入及び除去によりそれぞれターンオン及びターンオフされる。モニ

ターはまた、カートリッジの挿入後一定時間内にサンプルが適用されない場合又はカートリッジがプリセット時間内に除去されない場合にターンオフされる。使用者が接近できる制御は存在しない。モニターは、カートリッジの各ボックスに含まれる補正カードの挿入及び読み取りにより補正される。モニターは、試薬—カートリッジの幾つかの（2より多くの）ロットの補正情報を「記憶している」ため、使用者の更なる措置を必要としないですべてのカートリッジロットを認識しそしてそれを用いて測定を行うことができる。測定結果は、使用者がモニターから使用したカートリッジを除去した後液晶スクリーン上に表示される。結果はまた、人及び機械の両者が読み取ることができる形で「ドナ形」の上に印刷される。一セットの結果（通常10個以上）がメモリー中に保持され、そしてポートを通して外部データベースに取り出され得る。使用者の指示、プロンプト及びエラーメッセージがスクリーン上に明瞭な英語（又は他の自国語）で表示され、そして措置が必要な場

合には使用者に合図するために音が使用される（同時に表示される対応するメッセージと共に）。

補助的事項

(1) 電気試験カートリッジ(ETC)は、モニターにより本当のカートリッジとして認識されそして使用者がカートリッジを使用しないでモニターの機能を試験することを可能にする装置である。ETCはまたどの言語を使用するか、及び結果をいかに表示するかについてモニターを指示することができる。(2) 対照は本当のサンプルを模倣しそして既知の分析対象レベルを有する参照物質であり、これらは全体系を試験するために用いられる。(3) 補正カードは、装置により検出可能なシグナル、通常はバーコードを担持するカードである。モニターによりまだ見られていないロットからのカートリッジが使用される場合、モニターは使用者にこのカードを対応するスロットに挿入する様に求める。バーコード又は他のシグナルは、特定のロットのカートリッジについて該装置を補正するのに十分な情報を装置に提供する（す

なわち、このものは制御ユニットに情報を提供し、この結果、検出系の読みが分子カートリッジ中に存在する試薬のロットごとの差異について調整することを可能にする）。

アロスロビン時間測定についての単一分析系において使用されるETC（毛細管流れカートリッジ及びボータブルモニターを用いる）については米国特許No.4,756,884を参照のこと。制御については米国特許No.4,731,330を参照のこと。補正カードについては、1989年4月25日出願された米国特許出願（代理人ドケットNo.B10T-26/277711）を参照のこと。

方法

使用者はモニター及び小袋に入れたカートリッジを用いて開始する。小袋を開いた後、カートリッジをモニターに挿入する。この挿入がモニターをターンオンする。モニターがカートリッジを所望の温度にしそして自己診断チェックが完了するまで「待期」のメッセージ（又は類似のメッセージ）が表示される。次に、モニターが「血液滴の

適用)のメッセージを表示し、そして使用者はフインガースティック又は耳スティックにより可能性ある供血者から血液を得る。血液滴をカートリッジ上のつの適用部位に適用する。測定が自動的に行われ、そして完了した時モニターは「カートリッジ除去」を表示する。カートリッジの除去の後、結果が多数の(例えば20)のsecについて表示され、そして次に「ドナーフォーム挿入」のメッセージが現われる。使用者はドナーをプリンター中のスロットに挿入し、そしてこれがフォームを引き込み、そして結果を印刷する。最後に、使用者はフォームを取り出す様に指示され、そして装置は次の試験のために待機する。

3つの分析トラックにおいて行われる試験の分析対象及び化学反応を次に記載する。

ヘモグロビン

血中の主たる蛋白質はヘモグロビンである。その機能はガス(酸素及び二酸化炭素)を体全体に運搬することである。ヘモグロビンは着色物質であり、その中で発色団はヘムと称され、第一鉄イ

オン(Fe^{2+})とプロトポルフィリンとの複合体である。血中の実質的にすべてのヘモグロビンが赤血球中に存在する。赤血球は典型的には血液の40容量%を占める。血液中のヘモグロビン濃度は約5~20g/デシリットル(g/dl)の範囲である。約12g/dl未満のレベルは、供血が供血者の健康に影響を与えることを示している。現在用いられている測定法(例えば「Hemocue」(商標))は一般に、(1)赤血球を「溶解」(破壊)してヘモグロビンを放出させそして均一に溶解し、そして(2)ヘモグロビンをmet-ヘモグロビン(第三鉄-ヘム)に酸化することを含む。通常、アジドのごときイオンの過剰量を添加してmet-ヘモグロビンとの定義された複合体を形成せしめる。正味の結果は血液の透明な褐色溶液への変化であり、この溶液中ではすべてのヘモグロビンがその最初の酸化状態及び複合体状態には無関係に定義された化学的状態(既知のスペクトル特性を有する)にある。次に、ヘモグロビン濃度を光学的な方法、例えば透過により測定する。

血液スクリーニング系は上記の方法によりヘモグロビンを測定する。血液は、赤血球溶解剤(2種類の非-イオン成分：(1)アルキルポリ(エチレングリコールエーテル)、特に「Thesit」、並びに(2)アルキルグリコシド、亜硝酸ナトリウム(酸化剤)、及びナトリウムアジド(複合体形成剤)を含んで成る乾燥多孔性ディスクに適用される。ディスクは典型的には、赤血球が透過によって除去されないように選択された孔サイズ(すなわち、赤血球が自由にディスクの内部に入ることを許容するのに十分な大きな孔サイズが与えられる)を有する凝結(又は他の多孔性)プラスチックである。ディスク内で試薬が溶解し、そして血液と混合し、赤血球を溶解し、そしてヘモグロビンをアジド:met-ヘモグロビンに変換する。混合物がディスクの底部に対する時までに(約10秒間)化学過程が本質的に完了し、そして均一な褐色の溶液が毛細管作用によりヘモグロビントラックに引込まれる。この溶液の組成は、乾燥試験と血液とを試験管内で混合することにより

得られるものとほとんど同じであり、多孔性ディスク中の混合が迅速で且つ完全であることが示される。ヘモグロビンの測定は、流体の流れが停止した後によく定義された光学通路を有するカートリッジ中の窓を通しての透過分光測定により達成される。

洗浄の少数の組合わせのみが、同じサンプルに対して行われる凝集反応(IIb, IIbについて)を妨害することなく十分に溶解することが見出された。適切な性質を有する洗剤又は洗剤群の選択を可能にする試験方法は実施例4に示す。

肝炎Bウイルスコア-抗体

肝炎Bウイルス感染の間に、体は免疫応答を惹起し、その後段階においてウイルスコア-蛋白質に対する抗体が作られる。肝臓の永久的感染が起こるが、しかし通常は数週間後にウイルスが血液から消失する。しかしながら、コア-蛋白質に対する抗体は持続し、そして典型的には抗体産生は永久に維持される。これらの抗体は感染の長年の後に検出することができる。使って、IIb, IIbは肝

炎Bによる感染の良好な指示物として好都合であることが見出された。この抗体は患者ごとに異なる分子の不均一群である。すべてがコア抗原に特異的に且つ強く結合する能力を有し、そしてすべてが二価又は多価である。

HB_e Abを測定するための従来の方法(例えば、Abbot Laboratoriesから入手可能な市販の分析系である「Corezyme」)は、抗原がコートされた表面を酵素標識された抗体(試薬)の存在下で血清に暴露する方法である。サンプル中の抗体と酵素標識された抗体とが固相抗原への結合について競争する。すべての未結合物質を表面から洗浄除去した後、サンプル中の抗体レベルを結合した酵素の量と逆に関連づけることができ、この結合酵素量は発色酵素-触媒反応により測定することができる。生成した色を、任意の「カッターオフ」レベルを用いて既知の陽性及び陰性サンプルからの発色と比較することにより結果が与えられる。「Corezyme」法は競争結合アッセイであり、この方法においてはサンプル抗体及び酵素ラベルされ

た抗体(試薬)が抗原でコートされたプラスチックビーズへの結合について競争し、未結合の酵素を洗浄除去した後、結合した酵素が測定される。

HB_e Abは血液スクリーニング系においてはラテックス粒子凝集試験により検出される。コア抗原によりコートされた小さい(0.7ミクロン)のラテックス粒子がHB_e Abの存在下で凝集する。この凝集は、粒子サイズ分布を測定するレーザー光学系により測定される。

血液スクリーニングカートリッジにおいては、多孔性ディスクから出る血液溶解物が2つの毛細管トラック、一方はヘモグロビン測定用、そして他方はHB_e Ab試験用、に分けられる。HB_e Abトラック中の血液溶解物は、抗原がコートされたラテックスを含有する試薬の乾燥フィルム上を流れる。ラテックス粒子は流れる血液溶解物中に再懸濁する。ラテックス粒子がトラックを下る間に衝突するので存在する抗体が凝集を惹起する。抗体の非存在下では粒子は分散したままである。反応混合物(血液溶解物及びラテックス)はレーザービー

ムを通過するように方向付けられる。レーザー光の波長はラテックス粒子とほぼ同じである。光は粒子から散乱されそして粒子の大きな凝集体によりブロックされる。毛細管トラックのレーザーからすぐ反対側にある検出器が透過した光を集め、そして生成したシグナル中の変動(fluctuation)を分析する。分析が「スロープ」と称する数値を生じさせ、これは時間に対するシグナル導関数の勾配である。スロープは凝集の定量的測定値であり、そして「Corezyme」試験からの抗体濃度の定量的測定値である阻害%と直接関連する。阻害%は、HB_e Abを含有するサンプルにより生ずるCorezyme試験における色の減少であり、陰性サンプルにより生ずる阻害されない色(平均)に対する%として表現される。60%までの阻害を陰性又は「ボーダーライン」とみなし、60%より大きい場合を陽性とする。

アラニニアミノトランスフェラーゼ

これは肝臓に見出される酵素(BC 2.6.1.2: グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ

(GPT)としても知られている)であり、アラニンからα-ケトグルタル酸へのアミノ基の転移によるピルビン酸とグルタミン酸の生成を触媒する。肝炎のごとき肝疾患において、この酵素は異常な量で血液中に漏出する。なお、ALTの上昇には肝硬変のごとき他の原因も存在する。言い換えれば、ALTはウイルス性肝炎を非特異的に示すものである。正常な酵素レベルは30ユニット/ℓ未満である。「ユニット」は国際酵素単位(μモル/分、37℃)である。肝炎においては、このレベルが数千ユニット/ℓに上昇することがある。

ALTの測定のために幾つかの方法が存在し、これらはすべて「カップリング」酵素測定と称され、この方法においては酵素がその基質と反応し、そして生成物の1つが他の(添加された)酵素により容易に測定される生成物に転換される。例えば、ALTにより生産されたピルビン酸が触媒としてのピルビン酸オキシダーゼにより酸化されて過酸化水素が生じ、次のこの過酸化水素が、パーオキシダーゼ酵素の補助触媒である発色していな

「色原体」との酵素反応により発色した色素を生成せしめるために使用される。A L T 基質、アラニン及び α -ケトグルタル酸、ビルビン酸オキシダーゼ酵素、パーオキシダーゼ、色原体、並びに A L T 及びビルビン酸オキシダーゼのために必要なコファクター、のそれぞれ過剰量が試薬として添加される。必要な酵素は血漿中に十分な量ですでに存在する。このようにして、発色の速度がサンプル中の A L T 濃度によってのみ制限される。

血液スクリーニング系においては、血液が赤血球を除去するガラス繊維フィルターに適用される。この濾過は、赤血球が色反応を妨害す、そして A L T の実質的な濃度は血漿中のそれであるので必要である。このフィルターは、測定に必要な試薬のほとんどを乾燥した形で含有し、そして血漿中に溶解する。血漿/試薬混合物は毛細管トラック中に引き込まれ、ここでこの混合物は赤血球（これはフィルターの不調を示す）、血球溶解及び脂肪血症（A L T の測定を妨害する）について

光学的に検査される。この場合の血球溶解は混濁者からのサンプルであることを示すであろう。脂肪血症は血中脂質の過剰レベルの存在であり、粒子状の脂質は光を散乱し、そして光学測定を妨害する可能性がある。次に、混合物は、残りの測定試薬（ α -ケトグルタル酸及び色原体）を含有する紙の小さい円形ディスクに移動する。これらの試薬は溶解し、そして測定反応が開始される。紙に色が生じ、そして発色の速度が A L T 濃度に比例する。発色は反射光学法により測定される。

系の応答は時間に対するシグナルの変化として表現される。応答と A L T 濃度との間にはほとんど比例関係が存在する。この系は、重一応答データに数学的関係を適合させることにより誘導された換算曲線との比較により A L T 濃度を計算する。

ここで、本発明を図面に言及しながら説明する。図中、類似の又は機能的に同様の要素には同一の番号を用いる。

第 1 図は、上に詳細に記載した本発明の採血スクリーニングの装置において使用することができ

るカートリッジの平面図である。ハウジング 10 は非対称であり、そしてこのハウジングを 1 つの方向でのみモニターに挿入することができるように表示溝 12 及び 14 を備えている。2 個のサンプル適用部位（20 及び 40）がこの図の底部近くに見られる。示されるこの態様において、サンプル適用部位 20 は A L T 測定が行われる毛細管トラックの始点に存在し、そしてサンプル適用部位 40 はヘモグロビン及び肝炎に対する抗体が分析される 2 個の毛細管トラックの始点である。適用部位 20 はフィルター 21 を含み、これは全血サンプルから赤血球を分離しそして血漿が毛細管トラック 22 を通ってフィルターの底部から出るようにすることができる。血漿は毛細管トラック 22 にそって毛細管トラックのセクション 24 に達するまで流れ、このセクションは毛細管の強りの部分より広くそして光路として役立つ透明な領域（点線の円により示す）を有する。この光路は、赤血球が血漿から除去されていること及び溶血が起っていないことを検証するために使用される。血漿は毛細管トラック 26

にそって試薬パッド 28 に流れ続け、このパッドは A L T 分析において使用される試薬を含有している。試薬パッドの毛細管 26 とは逆の側の排気口 30 はガスの放出をもたらす、そしてサンプル適用部位 20 と試薬パッド 28 との間で毛細管流が起こることを可能にする。

サンプル適用部位 40 は、前記のように、赤血球を溶解する洗剤及び種々のヘモグロビン試薬を含有する試薬パッド 41 を含んでいる。単一の毛細管トラック 42 が試薬パッドの底から溶解した血液を引き取る。次に、血液は毛細管トラック 44 及び 46 により 2 個のトラックに分けられる。トラック 46 は、排気口 50 で終る試薬を含まない比較的大きなチャンバー 48 に達する。チャンバー 48 は 64 及び 66 に点線の円で示される少なくとも 2 個の透明領域を有し、これらを通してそれぞれサンプルの溶解の検証及びヘモグロビンの検出を行うことができる。

毛細管トラック 44 はチャンバー 52 に達する。このチャンバーは広く深いチャンバーであって、この中には肝炎抗体測定において使用されるラテッ

クス粒子が分散している。チャンパー52の始点にある点線のパ60により示される透明な領域が赤血球の溶解の検証をもたらす。溶解した全血がチャンパー52を通過した後、これは毛細管54に入り、この毛細管はサンプルを点線のパ62により示される検出領域を越えて輸送し、この検出領域において有効粒子サイズの変化を検出することにより凝集が測定される。検出には検出点を通過する粒子の動きが必要であるので、検出部位62を越えるサンプルの連続的毛細管流を可能にするために、排気口58で終る比較的大きな毛細管チャンパー56が設けられている。

第2図は、第1図に示される装置の一連の断面図である。第2図Aは第1図の線A-Aにそって取った断面図である。2つのプラスチック部品2及び4からのハウジング10の構成を第2Aに見ることができる。主部品2はその下面に、カートリッジの種々のチャンパー及びチャンネルを形成するために用いられる窪み、並びに種々の毛細管トラックへの通路を提供する孔及び排気口を提供す

る孔を含む。底被覆プレート4は本質的に平らである。第2A図に示す断面図において、入口20及び40はフィルター21及び試薬パッド41と同様に見ることができる。第1図の線B-Bにそって見た第2図Bは、ハウジング10を毛細管トラック22、44及び45並びに毛細管チャンパー56の位置において横切る。第1図の線C-Cにそって見た第2図Cは、ハウジング10を検証チャンパー24、試薬チャンパー52、測定チャンパー48、及び流れチャンパー56の位置で横切る。第1図の線D-Dにそって見た第2図Dは、ハウジング10を試薬パッド28、試薬チャンパー52及び毛細管流れチャンパー56の位置で横切る。

第3図は、第1図及び第2図に示される分析カートリッジ並びにモニター100を有する全装置の図である。第3図Aは、モニター100のスロット110にカートリッジ10が挿入されていることを示す上面図である。サンプルメッセージを示しているディスプレイ手段3Aが見える。第3図Aに示すように、サンプル適用部位20及び40は、カー

トリッジ10がスロット110に完全に挿入された時にカートリッジへのサンプルの入口のために利用できる。種々の検出系及び検証系は見えない。これらのすべてがモニターの内側にあり、そしてカートリッジ10がスロット110に完全に挿入された時にモニターの内側にある毛細管トラックの部分で動作するからである。

第3図Bは、第3図Aに示すのと同じ装置の正面図を示す。スロット110に挿入されたカートリッジ及びディスプレイ120がこの図中に見られる。結果カード140がこの装置の右側から突出して見える。このカードは使用者により挿入され(ディスプレイによりそうするように指示された後)、そして装置が分析結果をカード上に印刷する結果として分析の永久的記録を提供する。第3図Cにおいて、同じモニター100及びカートリッジ10の側面が見られる。矢印で示されるように、カートリッジがモニターに挿入されている間にサンプルをカートリッジ10に適用することができる。結果カード140に挿入することができる印刷スロット

がこの図中に見られる。

第4図、検出系及び検証系の幾つかをモニター中に存在するであろう電気制御部及びディスプレイと共に示す模式図である。カートリッジ10が十分にモニター(示されていない)に挿入された時、これはスイッチ240に接触し、これにより電氣的メッセージを電気制御器200に与え、そしてカートリッジがモニターに挿入されたことを示す。次に、電気制御器200がディスプレイ250上にメッセージを表示し、サンプルがカートリッジのサンプル適用部位に添加されるべきことが示される。第一検出器(210)及び第一検証系(220)が電氣的情報を電気制御器220に与える。示される装置において、例えば、第一分析のために十分なサンプルを提供するのに十分なだけカートリッジ10にサンプルが侵入したことを決定するために光源220及び光検出器224を用いることができる。この情報は電氣的に電気制御器200に中継される。検証系220によりシグナルが発生しなければ、電気制御器200はディスプレイ250上に表示されるべき

エラーメッセージを生じさせる。十分なサンプルが存在すれば、第一検出器(210)が活性化されその結果光源212により光(矢印で示してある)が放射され、そして検出器214により検出される。生ずる電気シグナルは電気制御器200により解釈され、そして分析の結果がディスプレイ250上に表示される。第二検出器230は異なる技法により第二検出系の作動を示す。検出系1はカートリッジ10を通る光の透過により作動し(透過分光測定法)、他方第二検出系は矢印で示されるように反射分光測定法により作動し、光はカートリッジの光源232と同じ側にある検出器234に反射される。

いずれも電気制御器200に接続されている他の検出系及び検証系が前記のように設けられるかもしれない。

次に、本発明を実施例により具体的に説明するが、これにより本発明の範囲を限定するものではない。

実施例1

この実施例においては、図面に示すカートリッ

ジ及びモニター並びに前に詳細に記載した試薬を用いて本発明の装置によりヘモグロビンを測定した。カートリッジは $6.3 \times 4.5 \times 0.3$ cmのサイズを有し、そして図中に示されるものとおよそ同じ相互寸法を有する罐々のチャンネル、チャンパー、反応パッド及びフィルターを有する。第1図に示すように、同じカートリッジはまたALT及びHB、Abのための試薬トラックを有する。ヘモグロビン溶解パッド(第1図のパッド41)は、10%のThesit、2%のオクチルグルコシド、1.5%の亜硝酸ナトリウム、50%水/50%イソプロピルアルコール中0.25%のナトリウムアジドを含有する溶液12μlを含む。この溶液は、溶解パッドを使用する前に蒸発乾燥させた。モニター中の検出系は可視/赤外線源を用い、そしてメタヘモグロビンによる吸光を測定した。この結果を、市販のHemocue(商標)分析(Leo Diagnostics AB, スウェーデン)を用いて得た同じサンプルの分析結果と比較した。

第1表
ヘモグロビンの測定結果の比較

患者番号	ヘモグロビン ($\frac{g}{dl}$ 参照)	ヘモグロビン ($\frac{g}{dl}$ 実験)
1	5.8	5.1
2	7.0	6.9
3	9.5	8.9
4	10.4	10.2
5	11.7	11.3
6	13.5	13.1
7	15.5	15.3
8	16.6	16.4
9	17.5	17.9
10	18.0	18.5

* 参照法はHemocue(商標)法

サンプルはEDTA二ナトリウムにより凝固防止された静脈全血。

実施例2

実施例1と同じカートリッジ及び分析器を用い

て、アラニンアミノトランスフェラーゼの分析について結果を得、そしてReflotron系(ベリンガーマンハイム)を用いて得た結果と比較した。次の試薬を使用した。すなわち、(1)フィルター(第1図中フィルター21)中、0.875重量%のビルビン酸オキシダーゼ、0.208%の西洋ワサバパーオキシダーゼ、0.521%のアスコルビン酸オキシダーゼ、4.812%のアラニン、3.4385%の一塩基性リン酸カリウム、3.376%のシェクロウス、0.1%のTween 80、0.038%のチミンピロフォスフェート、0.011%の塩化マグネシウム、0.003%のFAD、0.022%のビリジキサルリン酸及び0.290%のNaClを含有する0.028Mリン酸緩衝液/0.0058Mイミダゾールの溶液5μl；(2)反射パッド中、0.026%の色原体、0.1%のTween 80及び0.1%のα-ケトグルタル酸の水溶液1μl。両溶液を使用前に蒸発乾燥させた。比較の結果を次の表に示す。

第2表
アラニンアミノトランスフェラーゼの
測定結果の比較

参 照	本発明
40.8	46.5
85.7	83.5
58.7	65.0
73.0	79.9
212.0	249.4
95.1	93.8
47.8	48.3
62.4	67.0
163.0	176.8
11.9	11.2

差の範囲 = -5.7 ~ +1.16

相 関 = 0.99 (N=10)

実施例3

実施例1のものと同じカートリッジ及び分析器を用いて、肝炎コア抗原に対する抗体 (HB, Ab)

第3表
肝炎コア抗体の比較

(タ エ の 者 か ら	サン プ ル の 血 液	分析 結果 (%)	実 験 結 果 (%)
1	N	3.3	0.17 N
2	N	3	0.18 N
3	P	6.7	0.22 P
4	P	7.1	0.21 P
5	P	8.2	0.33 P
6	P	8.7	0.41 P

(Corezymeに
より定量的に
されたもの)

(血液スクリー
ニング法により定
量されたもの)

N = 陰性 P = 陽性

- (*) 最大発色は、この抗体について陰性であることが知られているサンプルによる発色の平均値として定まれる。Corezyme = 参照。
- (**) 実験 = 血液スクリーニングシステムにおける凝集速度 (2 ~ 3 個の値の平均) ; 0.20 の値が陽性を示す。

の分析について結果を得、そして Abbott Diagnostics の Corezyme 系を用いて得た結果と比較した。試薬は、HB。でコートされたラテックス凝集粒子の水性懸濁液を試薬チャンバーの表面上で乾燥させたものであった。1 重量% のポリスチレンビーズ (0.77 μ m の直径)、0.01% の HB、0.1% のウシ血清アルブミン、0.7% のグリシン、0.93% の NaCl、及び 0.02% のナトリウムアジドを含有する水性溶液/懸濁液 2 を用いた。比較の結果を次の表に示す。

実施例4

この実験においては、図に示す装置における溶剤として機能する能力について種々の洗剤を試験した。洗剤したポリエチレン試薬パッドを洗浄溶液で飽和し、そして赤血球片をまったく含有しない完全に溶解した血液をもたらずパッドの能力を分析した。このサンプルはまた、凝集反応において使用されるサンプルを提供するために前記の供血カートリッジにおいても使用されるので、凝集反応の阻害をも測定した。凝集の阻害の評価は主観的に行い、凝集が全く又はほとんど阻害されたい場合を 0 とし、そして最大量の阻害 (通常の凝集条件下で本質的に凝集しない) を 0 とする。第4表に示すように、単一の洗剤はいずれも、凝集を阻害することなく赤血球の完全な溶解をもたらさなかった。従って、上記の採取スクリーニングカートリッジは、最小の凝集を示すセシット (thesit) と赤血球断片を形成することなく赤血球を完全に溶解するオクタグルコシドの組合せを用いた。

第4表 (続き)

洗剤又は溶解剤	不完全な赤血球溶解	赤血球断片	凝集の害
オクタノイルメチルグルカミド	+	+	3
オクテール-チオグリコシド	+	+	3
セチルピリミジウムクロリド	-	+	n d
セチルトリメチルアンモニウムクロリド	-	+	n d
オクチルサルフェート	-	+	n d
コール酸ナトリウム	-	+	n d
イソトリデシルプロピル (エチレンジグリコール)	+	+	1
Triton X-114	+	+	2
ドデシル-B-D-マルトシド	+	+	3
メリチン (cellitine)	+	-	n d

+ = 完全な溶解又は赤血球断片不存在。

- = 不完全な溶解又は赤血球断片の存在。

0 = 最小の凝集

5 = 最大の凝集

洗剤の他の組合わせを、同様にして赤血球溶解及び凝集の阻害の両方を測定し、そして目的とする完全な溶解と最小の阻害を提供する洗剤の組合わせを選択することにより決定することができる。

第4表

洗剤又は溶解剤	不完全な赤血球溶解	赤血球断片	凝集の害
ドデシル (エチレンジグリコールエーテル (Thesit))	+	-	0
オクチルグルコシド	+	+	1
CHAPS	+	+	2
zwittergent 3-08	-	+	5
zwittergent 3-10	+	+	5
zwittergent 3-12	+	+	4
zwittergent 3-14	+	+	4
zwittergent 3-16	+	+	5
デオキシコール酸ナトリウム	+	+	3
ヘプチル-チオグリコシド	+	+	2
ヘプチルグルコシド	+	+	3
Triton X-100	+	-	1
Lubrol	+	+	1

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の実施において有用な分析カートリッジの1つの態様の平面図である。

第2図は、第1図に示す態様の線A-AないしD-Dにおける4つの一連の断片図である。

第3図は、第1図の態様の分析カートリッジ及びモニターを用いる本発明の装置の上図、正面図及び側面図である。

第4図は、第3図のモニターにおいて使用される、検出系、制御系及びディスプレイ系のブロックダイアグラムである。

図面の符号 (内容に変更なし)

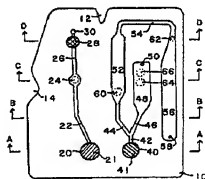


FIG. 1

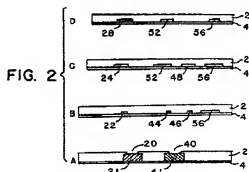


FIG. 2

特許出願人

バイオトラック, インコーポレイティド

特許出願代理人

弁理士 青 木 朗
 弁理士 石 田 敬
 弁理士 福 本 稔
 弁理士 山 口 昭 之
 弁理士 西 山 雅 也

手 続 補 正 書 (方式)

平成 2 年 8 月 30 日

特許庁長官 樋 松 敏 殿

1. 事件の表示

平成 2 年特許願第 117004 号

2. 発明の名称

多 分 析 装 置

3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

名称 バイオトラック、インコーポレイティド

4. 代 理 人

住所 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目 8 番 10 号

静光虎ノ門ビル 電話 504-0721

氏名 弁護士 (6579) 青 木 朗

(外 4 名)



5. 補正命令の日付

平成 2 年 7 月 31 日 (発送日)



方式
特 許 出 願 書

6. 補 正 の 対 象

(1) 願書の「出願人の代表者」の欄

(2) 委 任 状

(3) 明 細 書

(4) 図 面

7. 補 正 の 内 容

(1)(2) 別 紙 の 通 り

(3) 明細書の浄書 (内容に変更なし)

(4) 図面の浄書 (内容に変更なし)

8. 添附書類の目録

(1) 訂 正 願 書

1 通

(2) 委任状及び訳文

各 1 通

(3) 浄書明細書

1 通

(4) 浄書図面

1 通